

항혈전성 고분자표면에 대한 Fibrinogen의 흡착: 분자모사연구

김용완, 김재진, 김영하
한국과학기술연구원, 생체재료연구센터

Modeling the Dynamics of Fibrinogen Adsorption to Blood-Compatible Membrane Surfaces

Yong-Wan Kim, Jae-Jin Kim, Young Ha Kim
Biomaterials Research Center, KIST

1. 서론

혈액투석막에 이용되는 일반적인 소재는 cellulose acetate, polysulfone, polymethyl methacrylate, polyacrylonitrile 등이다. 본 연구에서 사용되는 polysulfone은 막의 표면층이 skin layer와 support layer로 구성된 비대칭구조의 막이며 표면층이 용질투과성의 특성을 지배하는 부분이다. 특히 혈액적합성이 우수하도록 개질되는 표면특성은 친-소수성기의 존재와 density control, surface energy, microdomain structure와 charged state 등으로 활발하게 연구되어 왔으나 현재까지는 혈액응고제인 Heparin과 같이 혼용하여 사용되고 있는 실정이다. 본 센터에서는 1980년대부터 활발하게 혈액적합성 고분자 분리막에 대한 연구가 진행되었으며 독성물질의 효율적 제거를 위해 여러 가지 설계변수들이 고려되었다. 본 연구에서는 혈액적합성이 우수하도록 표면개질된 polysulfone membrane을 이용, 분자모사연구를 통해 막의 생체적합성을 평가하였다.

2. 실험

막형성과정에서 일어나는 PSF, PVP, DMF, PEG-copolymer 각각의 상호작용력을 분석하기 위해 분자동력학모사를 300K에서 수행하였으며 구조최

적화는 Dreiding 2.21 force field를 사용하였다. Blends module을 이용하여 이성분계의 compatibility를 계산하여 Flory-Huggins의 격자이론으로 해석하였으며, 분자동력학계산을 통해 각각의 binodal과 spinodal 곡선, 엔탈피와 엔트로피변화, 상호작용매개변수 χ , 결합에너지와 결합구조등을 계산하였다. 또한 제조된 막의 혈액적합성을 높이기 위해 특별히 고안되어 첨가된 PEG-copolymer가 막형성시 PSF표면에서의 소수성결합특성, 물분자와 작용하여 가지게 되는 최적구조와 혈장단백질인 피브리노겐과의 결합특성을 분자모사계산방법으로 해석하여 제조된 PSF막의 혈액적합성을 평가하였다.

3 결과 및 토론

그림 1은 300K에서 PEG-copolymer와 water분자 400개를 2000ps동안 모사하기 위한 모델이다. 이때 PEG-copolymer와 water 분자를 역장계산을 통해 구조최적화를 수행하였으며 charge equilibration method를 이용하여 charge를 부여하였고 3D periodic method를 이용하여 boundary effect를 제거하였다. 단일 copolymer와 물분자800개로 이루어진 분자동력학계산에서는 물분자의 대부분이 친수성이 강한 설폰산화된 말단의 SO₃H와 PEG monomer에 모여 있으며 소수성의 styrene은 water 분자와 상당한 거리를 유지하고 있음을 알 수 있었다. 또한 친수성의 22개 monomer가 연결되어 있는 PEG1k-copolymer 사슬은 나선형의 conformation을 유지함으로써 보다 많은 water가 접근 가능하여 표면이 더욱 더 친수성이 될 수 있다고 판단된다. 이것은 polysulfone membrane상에서 혈액적합성을 좋게 하는 PEG-copolymer의 분포특성과 conformation을 짐작하게 해준다. 기존의 모든 생체적합성과 관련된 우수한 연구결과는 적절한 표면개질을 통하여 고도의 친수성 특성을 표면에 부여하였다는 점이다. 따라서 분자모사결과를 통해 나타난 것과 같이 친수성기를 표면에 도입한 결과, 다수의 물분자를 포함한 친수성기가 혈액과 접촉하게 되어 생체재료표면의 혈액적합성이 좋아지는 것으로 판단된다.

체내에 이식된 생체재료와 혈액이 접촉하였을 때 일어나는 첫 번째 현상은 생체재료표면에 단백질의 흡착이라고 일반적으로 받아들여지고 있으며 [1] 흡착된 단백질의 특성이 생체재료의 생체적합성을 좌우한다고 알려졌다. 특히 혈장단백질인 피브리노겐은 혈소판수용체 glycoprotein(GP) IIb-IIIa와 결합하여 혈소판을 흡착과 응집시키는 중요한 역할을 수행한다. 일반적으로 가장 적은 양의 혈장단백질이 흡착되었을 때 적은 양의 혈소판흡

착을 보이며 혈액적합성이 우수하다고 받아들여지고 있다. 그러나 최근에는 생체재료에 흡착된 피브리노겐의 양보다는 흡착된 피브리노겐의 구조와 배향이 혈액적합성 판단에 더욱 중요한 요소로 여겨지고 있다[2]. Ultraviolet과 circular dichroism 실험을 통해 얻어진 단백질구조분석결과는 생체재료에 흡착된 단백질의 구조변화가 흡착이전의 구조와 거의 유사하였을 때 이식된 생체재료의 혈액적합성이 우수한 것으로 판단되었다. 따라서 본 연구에서는 분자모사연구를 통해 PEG-copolymer가 binding된 polysulfone membrane을 이용하여 피브리노겐을 흡착시킨 후 시간에 따라 무조적, 에너지변화를 조사하였고 이를 초기구조와 비교하였다. 이때 피브리노겐은 protein data bank에서 가져온 3D-구조를 이용하였다.

4. 참고문헌

- [1] T. A. Horbett, J. L. Brash, *Proteins at interfaces: physicochemical and biochemical studies*, 1987
- [2] J. A. Chinn, T. A. Horbett, et al., *Thromb Haemostas*, **65**, (1991) 757

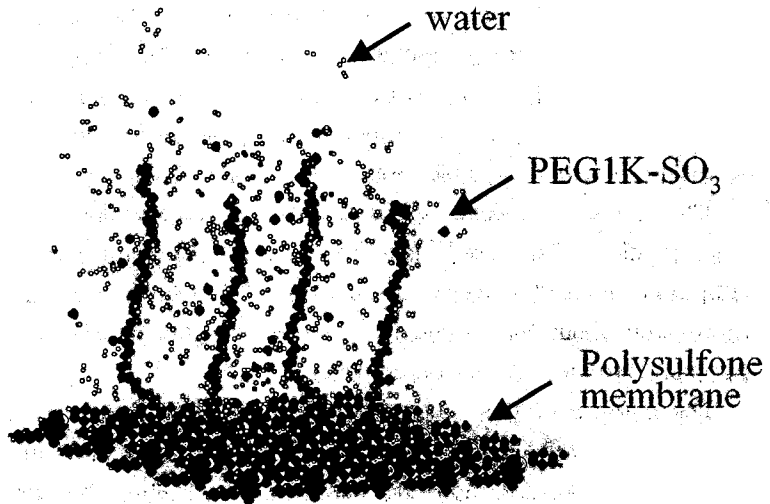


그림 1